

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 5/06

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑤2

Deutsche Kl.: 12 o, 11

⑩

⑪

Offenlegungsschrift 2228 641

⑪

Aktenzeichen: P 22 28 641.5

⑫

Anmeldetag: 13. Juni 1972

⑬

Offenlegungstag: 26. April 1973

⑭

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 19. Oktober 1971

⑰

Land: Amt für Erfindungs- und Patentwesen, Berlin (Ost)

⑱

Aktenzeichen: WP 158409

⑤4

Bezeichnung: Verfahren und Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von DL- α -Hydroxy- β , β -Dimethyl- γ -butyrolakton (Pantolakton)

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: VEB Jenapharm, X 6900 Jena

Vertreter gem. § 16 PatG: —

⑦2

Als Erfinder benannt: Schmidt, Joachim, Dipl.-Chem.; Bamberg, Wolfgang;
Grunert, Hartmut, Dipl.-Chem.; Schorm, Erhard;
Weigelt, Christian, Dipl.-Chem.; X 6900 Jena

DT 2228641

VEB JENAPHARM**Verfahren und Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von DL- α -Hydroxy- β , β -dimethyl- γ -butyrolakton (DL-Pantolakton)**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von DL- α -Hydroxy- β , β -dimethyl- γ -butyrolakton (DL-Pantolakton), das als Vorstufe zur Synthese von DL-Pantothenensäure, DL-Ca-pantothenat und DL-Pantenol, bzw. D-(+)-Pantothenensäure, D-(+)-Ca-Pantothenat und Γ -(+)-Panthenol, die als Vitamine von erheblichem therapeutischen Interesse sind, große Bedeutung hat.

Die Herstellung von DL-Pantolakton erfolgt allgemein in der nachstehend beschriebenen Weise. Isobutyraldehyd wird mit Formaldehyd in Gegenwart alkalischer Katalysatoren zu Formisobutyraldol kondensiert. Das durch Anlagerung von Blausäure an das Formisobutyraldol erhaltene Formisobutyraldolcyanhydrin wird anschließend durch Erhitzen mit Mineralsäuren zur α , γ -Dihydroxy- β , β -dimethylbuttersäure hydrolysiert. Die α , γ -Dihydroxy- β , β -dimethylbuttersäure kann durch weiteres Erhitzen mit Mineralsäure leicht in das DL-Pantolakton überführt werden.

Es ist bekannt, daß zur Herstellung von Formisobutyraldol Kaliumcarbonat als Katalysator verwendet wird. Es zeigte sich, daß die Aldolkondensation auch mit Alkalicyaniden katalysiert wird; dieser Weg erwies sich als vorteilhafter, da als nächster Schritt die Anlagerung von Blausäure vorgenommen wird. Die Herstellung von Formisobutyraldol wird im allgemeinen bei 0 °C bis 30 °C durchgeführt, wobei Standzeiten von einigen Stunden zur Anwendung kommen. In einigen Fällen wird durch Zusatz von Na-bisulfit die Formisobutyraldol-bisulfitverbindung hergestellt, wodurch aus dem zugegebenen Alkalicyanid nur äquivalente Mengen an Blausäure freigesetzt werden. In anderen Synthesewegen wird die Formisobutyraldol und Natriumcyanid enthaltende Reaktionsmischung mit Mineralsäuren neutrali-

siert und so die benötigte Blausäure in Freiheit gesetzt; die Standzeiten betragen dabei 5 bis 15 Stunden. In einigen Verfahren wird das gebildete Cyanhydrin durch Extraktion mit Äther isoliert. Üblicherweise wird jedoch das entstandene Cyanhydrin ohne Isolierung durch Erhitzen mit konz. oder rauchender Salzsäure zur α,γ -Dihydroxy- β,β -dimethylbuttersäure hydrolysiert, die gleichzeitig zum DL-Pantolakton laktonisiert. Zur Isolierung des DL-Pantolaktone wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Aceton extrahiert. In einem anderen Weg wird die Reaktionsmischung direkt mit Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Äther oder Äthylenhydrat extrahiert. Das erhaltene Roh-DL-Pantolakton wird zur Reinigung entweder aus Äther/Petroläther unkristallisiert oder in anderen Fällen im Vakuum destilliert. In einem bekannten Verfahren wird eine aus Isobutyraldehyd und Formalin unter Zusatz von Methanol hergestellte echte Lösung so zu einer wäßrigen Natriumcyanidlösung hinzugegeben, daß die Temperatur im Reaktionsgemisch 20°C nicht übersteigt. Das Gemisch wird nach beendeter Zugabe etwa 2 Stunden stehen gelassen, anschließend mit Mineralsäure neutralisiert und weiter zur α,γ -Hydroxy- β,β -dimethylbuttersäure und zum DL-Pantolakton durch einstündiges Erhitzen unter Rückfluß hydrolysiert bzw. laktonisiert. Das erhaltene DL-Pantolakton wird mittels Methylenchlorid aus der Reaktionsmischung extrahiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit Natriumhydroxyd in das Natriumpantoat überführt. Dabei wird eine Ausbeute von 62,3 % an reinem DL-Pantolakton bez. auf eingesetzten Isobutyraldehyd erreicht. In einem weiteren Verfahren werden zu einer wäßrigen Kaliumcarbonatlösung 37%iges Formalin und Methanol gegeben und diese Mischung tropfenweise bei 25°C mit Isobutyraldehyd versetzt und die Mischung 2 Stunden bei 25°C und eine Stunde bei 35°C gerührt. Die Formisobutyraldol enthaltende Reaktionslösung wird anschließend in Gegenwart von CaCl_2 -Lösung bei 5 bis 10°C im Laufe einer Stunde

mit einer FeCN -Lösung versetzt und nach 3 Stunden Rühren mit konz. HCl neutralisiert, hydrolysiert und zum DL-Pantolakton laktonisiert. Mit diesem Verfahren wird eine Ausbeute von 86 % erzielt. Die bisher bekannten Verfahren besitzen verschiedene Nachteile. Die Anwendung von Kaliumkarbonat zur getrennten Kondensation zum Formisobutyraldol ist aufwendig. Ebenfalls bringt die Isolierung des Formisobutyraldols und die Herstellung der Aldehyd-Bisulfit-Verbindung keine Vorteile. Die langen Reaktionszeiten, - dazu gehören Stand- und Kühlungszeiten - in den einzelnen Stufen der DL-Pantolaktonsynthese sind durch die diskontinuierliche Arbeitsweise aller bisher bekanntgewordenen Verfahren bedingt. Die praktische Durchführung der Synthese gestaltet sich hierdurch unbequem und aufwendig. Der Zusatz von CaCl_2 -Lösung bringt zwar eine hohe Ausbeute an DL-Pantolakton, doch treffen die angeführten Nachteile der langen Reaktionszeiten auch auf dieses Verfahren zu. Ferner treten hier Schwierigkeiten durch Bildung von Suspensionen auf.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch eine entsprechende Vorrichtung eine kontinuierliche Arbeitsweise zu ermöglichen und damit solche Reaktionsbedingungen zu schaffen, die hohe Ausbeuten an DL-Pantolakton bei hohen Durchsätzen gestatten und die genannten Nachteile beseitigen.

Erfindungsgemäß erfolgt die Herstellung des Formisobutyraldolcyanhydrins in einem Umlaufreaktor, in dem die Reaktionslösung mittels einer geeigneten Pumpe ständig umgewälzt und in den die Reaktionsteilnehmer, eine Lösung von Natriumcyanid sowie eine auf Normaltemperatur gekühlte Mischung aus Isobutyraldehyd, Formalin und vorzugsweise einem Lösungsvermittler mit Hilfe von Dosierpumpen kontinuierlich eingespeist werden.

Der Reaktor besitzt einen Wärmeaustauscher, durch den es möglich ist, die auftretende Wärmemenge von ca. 30 Kcal/Mol

durch intensive Rückvermischung der Reaktanten mit der Reaktionslösung augenblicklich abzuführen und zu starke örtliche Erwärmung zu vermeiden. Hierdurch verringern sich Nebenreaktionen und die besonders bei höherer Temperatur im Gleichgewicht ablaufende Rückreaktion, so daß gegenüber der diskontinuierlichen Arbeitsweise eine wesentlich höhere Ausbeute an Formisobutyraldolcyanhydrin erreicht wird.

Die Reaktion wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 0 °C und 30 °C, vorzugsweise bei 20 °C durchgeführt. Die mittlere Verweilzeit im Reaktor beträgt 6 bis 20, vorzugsweise 10 Minuten. Im Anschluß wird in einem ohne Rückvermischung durchflossenen Nachverweilgefäß unter geringer Erwärmung bei einer Nachverweilzeit von 15 bis 40, vorzugsweise 25 Minuten, die Reaktion zu Ende geführt. Insgesamt verkürzt sich demnach bei der erfindungsgemäßen Arbeitsweise die Reaktionszeit bei der Synthese des Formisobutyraldolcyanhydrins von ca. 2,5 Stunden auf ca. 35 Minuten bei erheblich größeren Durchsatzmengen, bezogen auf das Volumen der Apparate.

Die anschließende Hydrolyse und Laktonisierung des Formisobutyraldolcyanhydrins zum D,L- α -Hydroxy- β , β -dimethyl- γ -butyrolakton (D,L-Pantolakton) geschieht erfindungsgemäß in einem Rohrreaktor aus säurebeständigem Material mit nichtoxydierenden starken Säuren, vorzugsweise konzentrierter Salzsäure.

Mit Hilfe von Pumpen wird die Formisobutyraldolcyanhydrinlösung mit einer Düse unter Zudosierung der Mineralsäure in den Rohrreaktor eingespeist, wobei eine Vermischung beider Komponenten in weniger als 0,1 Minuten erreicht wird. Anschließend erfolgt durch eine geeignete Vorrichtung das Aufheizen der Reaktionsmischung auf 120 °C bis 150 °C; vorzugsweise 130 °C. Die Verweilzeit bei dieser Temperatur beträgt 2 bis 3 Minuten, der Druck 15 bis 20 atü. Die saure Pantolaktonlösung tritt am Ende des

Reaktors durch ein Druckhalteventil aus und wird in an sich bekannter Weise in einer Abtriebsäule von Methanol, dem als Nebenprodukt gebildeten Methylchlorid sowie letzten Spuren von Blausäure befreit und mit einem organischen Lösungsmittel in bekannter Weise extrahiert.

Die erfindungsgemäße kontinuierliche Arbeitsweise im Rohrreaktor unter Druck ermöglicht wesentlich höhere als die bisher üblichen Temperaturen, die maximal bis zur Siedetemperatur des sauren Gemisches reichen. Infolge der hohen Reaktionstemperatur bei der Pantolaktonbildung kommt man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit der angeführten äußerst kurzen Reaktionszeit von wenigen Minuten aus, was den Durchsatz großer Mengen in kurzer Zeit erlaubt.

Ein weiterer Vorteil dieser Arbeitsweise liegt darin, daß bei den erfindungsgemäß angewandten Temperaturen die entstehende Blausäure, die bei den bisher bekannten Verfahren gesondert vernichtet werden mußte, ebenfalls verseift wird. Hiermit sowie durch die gesamte Arbeitsweise in geschlossenen Systemen gewinnt das Verfahren erheblich an Gesundheits- und Arbeitssicherheit.

Die Ausbeute an Pantolakton, bezogen auf eingesetzten Isobutyraldehyd liegt bei 75 bis 80 %.

Die Erfindung soll nachstehend durch Ausführungsbeispiele näher erläutert werden:

Beispiel 1:

Mittels Dosierpumpen 1a, 1b und 1c werden getrennt 5,45 l/Std Formalin (30%ig), 5,35 l/Std Isobutyraldehyd und 2,35 l/Std Methanol in einem Mischer 2 kontinuierlich gemischt und mittels eines Kühlers 3 auf Normaltemperatur abgekühlt. Diese Mischung wird zusammen mit 9,25 l/Std einer Natriumcyanidlösung (Einspeisung durch Dosierpumpe 1d) mit einem Wirkstoffgehalt von 2,90 kg/Std NaCN kontinuierlich einem Umlaufreaktor 4, dessen Eigenvolumen

3,4 Liter beträgt, gemäß Fig. 1 zudosiert. Das Einspritzen erfolgt mittels Düsen 5a und 5b. Die Strömungsgeschwindigkeit der Reaktanten in den Düsen beträgt ca. 10 m/sec.

Der Umlaufreaktor wird mit einer Umwälzpumpe 6 betrieben, die einen Umwälzstrom von 5700 l/Std erzeugt. Die Umwälzzahl des Reaktors beträgt 260, die mittlere Verweilzeit der Reaktanten ca. 10 Minuten. Der im Umlauf des Reaktors vorhandene Wärmeaustauscher 7 wird so mit Kühlsole gespeist, daß die Reaktionstemperatur im Reaktor 20 °C nicht übersteigt. Das aus dem Umlaufreaktor austretende Reaktionsprodukt wird nach dem Abkühlen auf 15 °C einem Nachverweilgefäß 8 zugeführt, welches von unten nach oben durchströmt wird. Die Verweilzeit in diesem Rohr (Volumen 8,4 l) beträgt 25 min.

Die ausreagierte Formisobutyraldolcyanhydrin-Lösung wird unter gleichzeitiger Zudosierung von 12 l/Std konz. Salzsäure (D = 1,19) einem innen plattinierten Rohrreaktor zugeführt. Die Formisobutyraldolcyanhydrinlösung wird mit Hilfe der Dosierpumpe 1 f durch die Düse 5 c eingespritzt (Ø 0,6 mm, Strömungsgeschwindigkeit ca. 20 m/sec.), während die Salzsäure mittels Dosierpumpe 1e eingespeist wird. Der Betriebsdruck im Rohrreaktor beträgt 15 bis 20 atü. Der erste Abschnitt 9 des innenplattinierten Rohrreaktors ist als Wärmeaustauscher ausgebildet. Mittels Dampf wird das Reaktionsgemisch auf ca. 130 °C aufgeheizt. Im zweiten Abschnitt 10 des Reaktors, der innen nur mit Polytetrafluoräthylen ausgekleidet ist, wird das Reaktionsgemisch 2,1 bis 2,5 Minuten auf dieser Temperatur gehalten.

Der Durchmesser des Reaktionsrohres beträgt 16 mm, die Länge des Wärmeaustauscherteiles 3 m, die Länge des Reaktionsraumes 6 m. Das verseifte Produkt wird nach dem Passieren des Druckhalteventils 11 auf Normaldruck entspannt und einer kontinuierlich arbeitenden Kolonne 12 zugeführt.

Mittels Stripdampf wird das Reaktionsprodukt vom Methanol und Methylchlorid befreit. Das aus dem Boden der Kolonne ablaufende Sumpfprodukt wird auf Normaltemperatur abgekühlt und einer kontinuierlich arbeitenden Pulsationskolonne 13 zugeführt und mit Chloroform im Gegenstrom extrahiert.

Aus dem Chloroformextrakt können stündlich 6,9 bis 7,3 kg Pantolakton mit einer Reinheit von 90 % gewonnen werden. Das entspricht einer Ausbeute von 75 bis 80 % der Theorie bezogen auf eingesetzten Isobutyraldehyd bzw. NaCN.

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 werden aus 5,45 l/Std Formalin (30%ig), 5,35 l/Std Isobutyraldehyd, 9,25 l/Std NaCN-Lösung und 12 l/Std konz. Salzsäure ohne Zugabe eines Lösungsvermittlers 7 kg Pantolakton mit einer Reinheit von 90 % gewonnen. Ausbeute: 76 %

Beispiel 3:

Analog Beispiel 1 werden aus 5,45 l/Std Formalin (30%ig), 5,35 l/Std Isobutyraldehyd, 2,35 l/Std Methanol, 9,25 l/Std NaCN-Lösung und 12 l/Std Schwefelsäure (46%ig) bei Variation der Verweilzeit im Umlaufreaktor (20 min), der Temperatur im Umlaufreaktor (5 °C) der Nachreaktion (40 min), der Temperatur im Rohrreaktor (150 °C) und der Verweilzeit im Rohrreaktor (6 min) 7 kg Pantolakton mit einer Reinheit von 90 % gewonnen. Ausbeute: 76 %

Patentansprüche

1. Verfahren und Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von DL- α -Hydroxy- β , β -dimethyl- γ -butyrolakton (DL-Pantolakton), dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion in einem mit Wärmeaustauscher versehenen Umlaufreaktor, in dem die Reaktionslösung mittels einer Pumpe ständig umgewälzt wird, durchführt, wobei die Reaktionspartner Natriumcyanidlösung sowie eine Mischung aus Isobutyraldehyd, Formalinlösung und vorzugsweise ein Lösungsvermittler mit Hilfe von Dosierpumpen kontinuierlich eingespeist werden, die infolge der Reaktion örtlich auftretende Wärmemenge durch intensive Rückvermischung der Reaktanten mit der Reaktionslösung augenblicklich abgeführt wird, die Reaktion anschließend in einem ohne Rückvermischung durchflossenen Rohr zu Ende geführt wird und das entstandene Formisobutyraldolcyanhydrin unter Zudosierung einer nicht oxydierenden starken Säure zwecks Hydrolyse zur α , γ -Dihydroxy- β , β -dimethylbuttersäure bzw. anschließender Laktonisierung zum DL-Pantolakton mit einer Düse in einen Rohrreaktor aus säurebeständigem Material eingespeist wird, die Reaktion unter Druck und höheren Temperaturen durchgeführt und die saure Pantolaktonlösung durch ein Druckhalteventil abgeführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion der Ausgangsstoffe zum Formisobutyraldolcyanhydrin im Reaktor bei einer mittleren Verweilzeit von 6 bis 20 Minuten und einer Temperatur zwischen 0 °C und 30 °C durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Nachreaktion unter geringer Erwärmung bei einer Verweilzeit von 15 bis 40 Minuten ablaufen läßt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse- bzw. Laktonisierungsreaktion des Form-isobutyraldolcyanhydrins zur α, γ -Dihydroxy- β, β -dimethyl-buttersäure bzw. zum DL-Pantolakton im Rohrreaktor bei einem Druck, der höher liegt als der Eigendampfdruck der Reaktionsmischung, durchgeführt wird, wobei der Temperaturbereich 120 °C bis 150 °C und die Verweilzeit 2 bis 6 Minuten betragen.
5. Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung von DL- α -Hydroxy- β, β -dimethyl- γ -butyrolakton (DL-Pantolakton), dadurch gekennzeichnet, daß die Anlage aus den Dosierpumpen für die Einsatzstoffe (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), (1f), einem Mischer (2) für die Ausgangsstoffe Isobutyraldehyd, Formalin und gegebenenfalls Lösungsmittel, einem Kühler (3), der diese Ausgangsstoffe auf Normaltemperatur abkühlt, einem Umlaufreaktor (4), der mit den Einspeisungsdüsen (5a) und (5b), einer Umwälzpumpe (6) und einem Wärmeaustauscher (7) ausgestattet ist, einem Nachverweilgefäß (8), einem Rohrreaktor, dessen erster mit einer Einspritzdüse (5c) versehener innenplatinierter Abschnitt (9) als Wärmeaustauscher ausgebildet ist und dessen zweiter Abschnitt (10) mit Polytetrafluoräthylen ausgekleidet ist, einem Druckhalteventil (11), einer kontinuierlich arbeitenden Kolonne (12) und Pulsations-Extraktionskolonne (13) besteht.

Aufstellung der verwendeten Bezugszeichen

In der Figur 1 bedeuten

- 1a Dosierpumpe für Isobutyraldehyd
- 1b " " Formalin
- 1c " " Methanol
- 1d " " NaCN-Lösung
- 1e " " konz. Salzsäure
- 1f " " Formisobutyraldolcyanhydrinlösung
- 2 Mischer
- 3 Kühler
- 4 Rohrreaktor
- 5a Einspritzdüse für NaCN-Lösung
- 5b " " Isobutyraldehyd-Formalin-Methanol-
 Gemisch
- 5c " " Formisobutyraldolcyanhydrin
- 6 Umwälzpumpe
- 7 Wärmeaustauscher
- 8 Nachverweilgefäß
- 9 innenplatinierter erster Abschnitt des Rohrreaktors
- 10 mit Polytetrafluoräthylen ausgekleideter zweiter
 Abschnitt des Rohrreaktors
- 11 Druckhalteventil
- 12 kontinuierlich arbeitende Kolonne
- 13 Pulsations-Extraktionskolonne

Bericht zum Stand der Technik

U.S.P. 2 328 000

U.S.P. 2 434 246

U.S.P. 2 399 362

U.S.P. 2 702 816

U.S.P. 2 443 334

U.S.P. 2 780 645

U.S.P. 2 863 878

U.S.P. 2 852 530

Brit.P. 547 923

Jap.A.S.9008/1965

Stiller, Harris u.a., J.Amer.chem.Soc. 62 [1940], 1785

Carter, Ney, " " " 63 [1941], 312

Sikorska, Lewenstein, Acta polen. pharmac. 16 [1959],

425-27

DWP 41 651

¹²
Leerseite

Fig. 1 - 13-

12 o 11 AT: 13.06.72 OT: 26.04.73

